

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Glioma do Nervo Ótico e Neurofibroma Plexiforme em contexto de NF-1: A propósito de um caso clínico

Clara Maria Silva Ramos



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Glioma do Nervo Ótico e Neurofibroma Plexiforme em contexto de NF-1: A propósito de um caso clínico

Clara Maria Silva Ramos

Orientado por:

Dra. Filipa Bárbara Jorge Guedes Monterroso Teixeira Nogueira da
Costa

NOVEMBRO'2018

Resumo

Introdução: A Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma patologia genética multi-sistêmica que se caracteriza por alterações cutâneas (manchas café-com-leite e efélides), displasias ósseas e neoplasias benignas do sistema nervoso, primordialmente os neurofibromas. As manifestações oftalmológicas surgem por volta dos 2-3 anos de idade, sendo mais frequentes os nódulos de Lisch, gliomas da via ótica (GVO) (e neurofibromas plexiformes (NPO) . O objetivo deste trabalho é descrever um caso clínico com manifestações oftalmológicas da NF1, nomeadamente o GVO e o NP e realizar uma revisão da literatura sobre a patologia e suas manifestações.

Caso clínico: Descreve-se o caso clínico de um doente de 15 anos com diagnóstico de glioma do nervo ótico (GNO) esquerdo e NP da pálpebra superior do olho esquerdo (OE) no contexto de NF1.

Em 2008, é diagnosticado e pela disfunção visual do OE, iniciou tratamento quimioterápico. À observação oftalmológica apresentava diminuição da acuidade visual (0,025- escala de Snellen) OE, NP da pálpebra superior esquerda e ligeira proptose axial do OE. O teste de visão cromática revelou discromatopsia verde-vermelho. Na biomicroscopia apresentava nódulos de Lisch e na fundoscopia observou-se palidez temporal do disco ótico OE. Conclui-se assim a presença de neuropatia ótica compressiva esquerda por GVO. Em 2012, pela estabilidade clínica e imagiológica, suspendeu o tratamento. Nas avaliações posteriores verificou-se estabilidade tumoral.

Discussão: O caso clínico apresentado demonstra a diversidade de manifestações oftalmológicas da NF1, sendo o GNO e o NP palpebral os principais enfoques, assim como o diagnóstico, monitorização, opções terapêuticas e prognóstico. Este caso evidencia a importância da observação e vigilância para minimizar possíveis complicações da doença e tratá-las adequadamente. Pela elevada prevalência da NF1 e elevada morbilidade associada às manifestações oftalmológicas, nomeadamente possíveis défices de acuidade visual, defeitos campimétricos, alterações da visão cromática, ambliopia, desfiguramento, entre outros, o seu estudo é de extrema importância.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 1; NF1; Glioma da via ótica; Neurofibroma plexiforme

"O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML"

Abstract

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a multisystem genetic disorder that is characterized by cutaneous findings, most notably café-au-lait spots and axillary freckling, by skeletal dysplasias and by the growth of benign nervous system tumors, most notably neurofibromas. Ocular manifestations appear by the age of 2-3 years old, including Lisch nodules (90%), optic pathway gliomas (OPG) (15-20%), and plexiform neurofibromas (PN) (10%).

In this work, the author aims to focus on the review of the ophthalmologic manifestations of the NF1 and describes a case report regarding OPG and palpebral PN.

Case report: To report a case of a 15-year-old child diagnosed with left eye (LE) optic nerve glioma (ONG) and a PN of the superior eyelid associated to NF1. In 2008, the patient was diagnosed with ONG and due to visual loss, chemotherapy was started. Ophthalmologic examination disclosed diminished visual acuity of the LE (0,025 in Snellen chart), homolateral mild proptosis and a PN of the upper eyelid. Red-green dyschromatopsia was present. Slit lamp examination revealed bilateral Lisch nodules and ocular fundus examination disclosed temporal optic disc pallor of the LE. In 2012 due to clinical and imaging stability of the ONG the patient stopped chemotherapy. Periodical ophthalmological examinations and neuro-imaging exams showed that the visual loss and other clinical findings were stable.

Discussion: This case highlights the ophthalmic features associated with NF1, focusing especially on the ONG and on the palpebral PN. Their diagnosis, therapeutic management and prognosis were studied in detail. A special emphasis on the ophthalmic examination and the periodic vigilance was conducted due to the importance of minimizing the complications associated with these tumours.

The high prevalence of NF1 and the high morbidity associated with its ophthalmic manifestations, including visual deficit, dyschromatopsia, facial disfigurement, among others, make the study of this theme of extreme importance.

Key-words: Neurofibromatosis type 1; NF1; Optic pathway glioma; Plexiform neurofibroma

Índice

I – Introdução	8
Neurofibromatose tipo 1	8
a) Epidemiologia	8
b) Fisiopatologia	8
c) Diagnóstico	9
d) Manifestações	10
1. Dermatológicas	10
2. Oftalmológicas	12
3. Neurofibromas	14
4. Músculo-Esqueléticas	15
5. Outras	15
e) Vigilância e tratamento dos Gliomas da Via Ótica	17
f) Vigilância e tratamento dos Neurofibromas Plexiformes	20
g) Prognóstico	22
II – Caso clínico	23
III – Discussão	27
IV – Agradecimentos	32
V – Bibliografia	33
VI – Anexo	37

I – Introdução

As Facomatoses ou Síndromes neuro-cutâneas são definidas como um conjunto de patologias multi-sistêmicas hereditárias que se caracterizam pela presença de hamartomas e que se manifestam, geralmente, em idade pediátrica. Os hamartomas (do grego, *hamartion*, corpo defeituoso) são proliferações focais de células tecidulares maduras dando origem a uma massa. Nas facomatoses, os hamartomas desenvolvem-se nos tecidos derivados da ectoderme nomeadamente sistema nervoso central (SNC) e periférico, olho, pele e vísceras. Atualmente, são reconhecidas seis síndromes neuro-cutâneas: Neurofibromatose, Esclerose Tuberosa (Síndrome de Bourneville), Angiomatose Cerebrofacial (Síndrome de Sturge Weber), Angiomatose retiniana (Doença de von Hippel Lindau), Ataxia-telangiectasia (Síndrome de Louis-Bar) e Síndrome de Wyburn-Mason, sendo as primeiras 4 as mais frequentes.^{1,2,3}

Neurofibromatose tipo 1

A Neurofibromatose consiste numa doença genética que afeta as células derivadas da crista neural estando associada primariamente à disfunção do crescimento dos tecidos neuronais. Pode ser subdividida em três categorias: (a) Neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou de von Recklinghausen, (b) Neurofibromatose tipo 2 e (c) formas atípicas ou alternantes da doença.^{4,5} Todas as formas apresentam transmissão autossómica dominante e partilham uma predisposição para o desenvolvimento de tumores com origem nas bainhas nervosas. As três entidades distinguem-se por características clínicas específicas e por resultarem de mutações em genes distintos.^{6,2} A forma mais comum é a NF1 correspondendo a 96% dos casos.⁵

Epidemiologia

A Neurofibromatose tipo 1 foi inicialmente descrita em 1882 pelo patologista Friedrich Daniel Recklinghausen.⁷ É, atualmente, uma das patologias genéticas mais frequentes a nível mundial afetando cerca de 1 em cada 2500-3000 indivíduos independentemente do género, raça, etnia ou área geográfica.^{2,5,7,8,9}

Fisiopatologia

Trata-se de uma doença com padrão de hereditariedade Mendeliano, autossómico dominante, causada por mutações que ocorrem num único gene, o gene NF1. No entanto, a taxa de novas mutações (1 em 10.000) é uma das maiores encontradas em genética, o que leva a que cerca de metade dos casos de NF1 surjam *de novo* como

mutações esporádicas.^{10,11} A doença apresenta uma penetrância completa, sendo que virtualmente todos os indivíduos que herdam a mutação irão desenvolver a doença num prazo de 5 anos.^{7,10,11} Relativamente à apresentação clínica, a enorme variabilidade fenotípica é característica, até mesmo em indivíduos na mesma família afetados com a mesma mutação,¹² possivelmente como resultado de modificações epigenéticas.⁵ Esta variabilidade fenotípica torna difícil a previsibilidade da evolução clínica dos doentes afetados por neurofibromatose.¹²

O gene NF1 está localizado no cromossoma 17 (17q11.2) e codifica a proteína citoplasmática Neurofibrina.^{13,14} Atualmente estão descritas mais de 1.500 mutações neste gene, sendo que a maioria são restritas a cada família e apenas raramente se encontra a mesma mutação em famílias diferentes, o que leva a que a associação entre a apresentação clínica e uma determinada mutação seja difícil.^{5,15} A deteção genética molecular do gene NF1 é complexa pois trata-se de um gene de grandes dimensões, o número de mutações possíveis é extenso, existem pseudogenes em diversos cromossomas (2, 14, 15, 18, 21 e 22) e a localização das mutações no gene é muito variável.^{7,15,16} Para que o diagnóstico molecular da mutação seja possível, atualmente combinam-se múltiplos testes que visam complementar-se de modo a melhorar a eficácia da deteção da mutação.¹⁶

A função da neurofibrina não está ainda totalmente compreendida mas é reconhecido que está envolvida na regulação da via do proto-oncogene Ras que atua na via de sinalização MAPK e mTOR.^{5,15} A maioria das mutações de NF1 produzem uma forma truncada da neurofibrina com perda de função desta proteína, o que leva à ativação do Ras e à proliferação celular descontrolada, explicando o risco aumentado do desenvolvimento de tumores destes doentes.^{5,15,17} No entanto, de acordo com a *two-hit hypothesis* de Kudson, herdar uma mutação na linha germinativa do gene NF1 não é suficiente para o desenvolvimento de uma neoplasia sendo necessário o “*second hit*”, ou seja, que ocorra uma mutação somática no alelo *wild-type* do gene NF1.¹⁸

Diagnóstico

A NF1 apresenta uma elevada variabilidade fenotípica que, juntamente com características cardinais que podem não estar imediatamente presentes, complicam o diagnóstico na infância.⁵ O diagnóstico baseia-se na aplicação de critérios clínicos sendo necessários pelo menos 2 (dos 7) para estabelecer o mesmo (ver Tabela 1). Os critérios foram criados em 1988 pelo *National Health Institute* e não foram alterados desde então.¹⁹ As manifestações da doença vão surgindo com a idade, sendo que a partir

dos 8 anos de idade é, normalmente, possível confirmar o diagnóstico com a presença de vários critérios, enquanto que em crianças mais novas o diagnóstico pode ser apenas presuntivo.¹

Critérios diagnósticos de Neurofibromatose tipo 1*
<ol style="list-style-type: none"> 1. Seis ou mais manchas café-com-leite cobrindo uma área do corpo > 5mm de diâmetro em indivíduos em idade de pré-puberdade ou > 15mm em indivíduos em idade de pós-puberdade 2. Dois ou mais neurofibromas ou 1 ou mais neurofibroma plexiforme 3. Efélides axilares ou inguinais 4. Dois ou mais nódulos de Lisch 5. Glioma da via ótica 6. Displasias ósseas típicas: grande asa do esfenóide ou displasia dos grandes ossos 7. Um parente de primeiro-grau com diagnóstico segundo os critérios acima descritos

Tabela 1: Critérios de diagnóstico de Neurofibromatose tipo 1 definidos pelo *National Institutes of Health*. *mais de 2 critérios têm de estar presentes.

Manifestações

Em idade pediátrica as 3 manifestações mais comuns são as manchas café-com-leite, as efélides axilares/inguinais e os nódulos de Lisch, estando presentes respetivamente em 95-100%²⁰, 81%²¹ e 50-90%²² dos doentes. Os restantes critérios apresentam uma frequência menor, nomeadamente os neurofibromas com 15%, displasia óssea até 60% e glioma da via ótica com 15-20%.⁷ Aproximadamente 95% dos doentes afetados com NF1 cumprirão os critérios diagnósticos até aos 8 anos de idade e todos os doentes cumprem os critérios até aos 20 anos.^{7,8}

Oculares

- Nódulos de Lisch
- Glaucoma
- Ptose
- Hamartomas astrocíticos da retina
- Hamartomas da coróide
- Hamartomas combinados da retina e do EPR

Sistema Nervoso

- Gliomas da via ótica
- Neurofibromas – plexiforme, espinhal
- Tumores malignos da bainha de nervos periféricos
- Doença cerebrovascular
- Défice cognitivo
- Epilepsia

Dermatológicas

- Manchas café-com-leite
- Efélides
- Neurofibromas cutâneos

Músculo-esqueléticas

- Displasia óssea – grande asa do esfenoide, ossos longos

Cardiovascular

- Hipertensão arterial
- Estenose da artéria renal
- Doença cardíaca congénita

Endócrinas

- Feocromocitoma
- Tumores gastrointestinais neuro-endócrinos
- Puberdade precoce

Tabela 2: Manifestações clínicas de Neurofibromatose tipo 1 por sistemas.

a) Dermatológicas

As **manchas café-com-leite** são a manifestação mais comum e, geralmente, são o primeiro sinal de NF1 a surgir, por norma aparecem antes dos 2 anos de idade podendo já estar presentes ao nascimento.^{1,15} São lesões benignas, planas, bem delimitadas e hiperpigmentadas e o seu tamanho e número aumenta durante a primeira década de vida.¹⁰ A sua etiologia está relacionada com a proliferação de melanócitos na pele. Apesar de surgirem em outras patologias (Síndromes de reparação do DNA, Cancro do

cólon hereditário, síndrome McCune Albright), nestas a densidade de melanócitos não se encontra aumentada.²³

As **efélides** surgem em regiões de pregas cutâneas não expostas ao sol, primeiro na região inguinal e posteriormente na região axilar e são, normalmente, a manifestação que surge de seguida, aos 3-5 anos de idade.^{2,21}

b) Oftalmológicas

O acometimento ocular pela NF1 envolve múltiplas manifestações, sendo as principais os nódulos de Lisch e os gliomas da via ótica.

Os **nódulos de Lisch** são a manifestação ocular mais comum da NF1 (afetam 90% dos doentes em idade adulta) e consistem em hamartomas benignos da íris, geralmente bilaterais e assintomáticos. Apresentam-se como lesões elevadas na superfície da íris, bem delimitadas, de coloração amarela-castanha, com dimensão inferior a 1mm. Os nódulos de Lisch surgem a partir dos 2-3 anos de idade e apresentam grande valor diagnóstico pois não só são específicos da NF1, ao contrário das manchas café com leite,⁷ como surgem mais precocemente que os neurofibromas cutâneos.²⁵ O número de nódulos correlaciona-se com a idade, mas não com a gravidade da doença.^{10,24}

Os **neurofibromas da conjuntiva** são uma manifestação rara (cerca 2%), apresentando-se como lesões rosadas que surgem na conjuntiva perilímbica.¹⁰ O melanoma da conjuntiva também é mais frequente em doentes com NF1. O espessamento dos nervos queráticos também está associado à NF1 e surge mais frequentemente em doentes com neoplasias neuro-endócrinas.¹⁰

O envolvimento retiniano é raro, podendo surgir **hamartomas astrocíticos**, que são massas superficiais na retina ou do disco ótico, também encontradas na esclerose tuberosa. Outras lesões incluem os hemangiomas capilares e os hemangiomas combinados da retina e do epitélio pigmentar da retina.^{10,26}

Os **hamartomas coróideus**, encontram-se em cerca de 70-84% dos doentes com NF1.^{26,27} Apresentam-se como lesões planas, hiperpigmentadas, bem delimitadas que surgem em número de 2 a 20 por olho com dimensão de 1-2 diâmetros de disco ótico.²⁶ São identificados nas imagens *infrared* da tomografia de coerência ótica (OCT) como lesões da coróide hiperrefletivas dispersas no polo posterior e ao redor do disco ótico.²⁷

Os **gliomas da via ótica (GVO)** são a neoplasia do SNC mais frequentemente encontrada em doentes com NF1, afetando cerca de 15-20% e surgem tipicamente, antes dos 7 anos de idade, com um pico de incidência entre os 3-5 anos de idade.^{12,25,28,29}

Estes tumores são classificados pela *World Health Organization (WHO)* como astrocitomas de grau I ou astrocitomas pilocíticos juvenis (Tabela 1 em Anexo).⁷ Como tumores gliais de baixo grau, muito raramente apresentam transformação maligna para neoplasias de alto grau como o glioblastoma e os astrocitomas anaplásicos. Os doentes com NF1 apresentam, contudo, um risco 10 vezes superior à população geral de desenvolverem gliomas de alto grau.¹² Estes tumores podem afetar qualquer porção da via ótica desde o nervo ótico até às radiações óticas.^{12,7} Comparativamente com os GVO esporádicos, os gliomas no contexto de NF1 são clinicamente mais indolentes e se forem bilaterais, surgem quase exclusivamente em contexto de NF1.^{2,12} Apesar do curso geralmente benigno, cerca de 33% dos doentes apresentam morbidade significativa, devido à perda da acuidade visual (AV) e alterações endócrinas.⁷ Cerca de um terço das crianças com GVO sintomáticos apresentam progressão clínica e/ou imagiológica do tumor, no entanto nos GVO assintomáticos a taxa de progressão é inferior, rondando os 0-10%. Apesar da difícil avaliação dos fatores associados à progressão, nos estudos mais recentes, sexo feminino, atrofia ótica, idade de apresentação do glioma <2 anos e envolvimento das fitas e radiações óticas estão associadas a um prognóstico visual pior.^{12,30}

Muitos GVO em contexto de NF-1 são assintomáticos e descobertos acidentalmente. Tipicamente, quando sintomáticos levam a uma diminuição da acuidade visual, discromatopsia, defeito pupilar aferente e defeitos campimétricos. Se o glioma apresentar uma dimensão considerável, pode ainda levar ao desenvolvimento de estrabismo e proptose.¹ Pode ainda surgir nistagmo associado ao GVO, podendo ser horizontal ou rotatório, assimétrico ou monocular e podendo também apresentar-se associado ao baloiçar involuntário da cabeça, reconhecido como *spasmus nutans*.⁷ Quando o tumor envolve o quiasma pode manifestar-se com baixa da AV bilateral lentamente progressiva, edema ou atrofia dos discos óticos, estrabismo e alteração do campo visual tipicamente com hemianopsia bitemporal.^{7,12,48} A compressão hipotalâmica pode originar alterações endócrinas como puberdade precoce, que ocorre em cerca de 40% dos doentes com GVO quiasmáticos. Quando a invasão do hipotálamo leva à compressão do 3º ventrículo, pode ocorrer aumento da pressão intracraniana manifestando-se com cefaleia e papiledema, no entanto esta apresentação é muito rara.^{12,29,48}

O aumento da pressão intraocular e surgimento de **glaucoma** é raro em doentes com NF1 (1-2%), sendo mais frequente em doentes com envolvimento orbitário incluindo

displasia da grande asa do esfenóide ou neurofibromas plexiformes. A hipertensão ocular pode dever-se a malformações associadas à malha trabecular, infiltração trabecular por neurofibroma com encerramento secundário do ângulo e infiltração do corpo ciliar por neurofibroma. Frequentemente estes doentes apresentam ectrópion da úvea.³¹

c) Neurofibromas

Os neurofibromas são os tumores mais comuns surgindo em cerca de 60% dos doentes e consistem em tumores benignos que derivam das células de schwann da bainha dos nervos periféricos e que se acumulam com a idade.^{1,5}

Neurofibromas Plexiformes

Patognomónicos da NF1, os neurofibromas plexiformes (NP) são neurofibromas internos que surgem em cerca de 10% das crianças e envolvem múltiplos fascículos nervosos ou ramos de um nervo ou plexo.^{2,5} O nervo mais tipicamente afetado é o trigémio.⁷

Os NP desenvolvem-se frequentemente antes dos 5 anos e podem afetar³²:

- Pálpebra superior isoladamente, são descritos, ao exame objetivo, como “*a bag of worms*” apresentando-se com uma massa palpebral que origina ptose ligeira na forma de S e raramente progride ou causa ambliopia;
- Pálpebra superior e região peri-orbitária, estendem-se na região de V1 e V2 do nervo trigémio, a ptose é progressiva e geralmente extensa, podendo originar ambliopia refrativa e de privação;
- Órbita com ou sem envolvimento da pálpebra, geralmente invadem a porção lateral da órbita podendo infiltrar-se em direção ao seio cavernoso;

Os NP da órbita e peri-orbitários (NPO-PO), podem originar um efeito de massa sobre as estruturas adjacentes, condicionando estrabismo, proptose, distopia, desfiguramento e dor.^{5,7,32} As crianças que apresentam NP podem desenvolver ambliopia por diversas causas. Em cerca de 43% dos casos, a ambliopia deve-se principalmente à anisometropia induzida pela ptose ou pelo aumento do comprimento axial. Em casos de estrabismo, a ambliopia ocorre em cerca de 10-20%. Cerca de 25% dos doentes podem apresentar hipertensão ocular. A proptose apesar de ser bastante frequente (50%), apenas resulta em queratopatia por exposição numa minoria dos doentes (5%). A neuropatia ótica compressiva pode também ocorrer.^{5,32}

Ao contrário dos gliomas, os NP têm um risco aumentado de sofrer transformação maligna para tumor maligno da bainha do nervo periférico, sarcomas raros e muito agressivos com origem em nervos periféricos ou cranianos. A dimensão e efeito de massa do NP pode, ainda, condicionar o aparecimento de glaucoma o que ocorre em cerca 23% dos doentes que apresenta esta manifestação.⁷

Neurofibromas Cutâneos e Subcutâneos

Os neurofibromas são os tumores mais comuns em doentes com NF1, surgindo em 60% dos doentes. No caso dos neurofibromas cutâneos, estes resultam da proliferação das células de schwann da bainha dos nervos periféricos da pele e acumulam-se com a idade.^{1,5} Os neurofibromas cutâneos não malignizam contudo, podem ser removidos cirurgicamente por desconforto ou razões cosméticas. Os neurofibromas subcutâneos são menos visíveis e surgem como tumefações cutâneas podendo causar dor e parestesia e também raramente malignizam. Os neurofibromas surgem tipicamente na infância tardia e aumentam de número na adolescência e idade adulta.¹

d) Músculo-esqueléticas

A escoliose é a manifestação esquelética mais habitual. As displasias ósseas são, no entanto, mais típicas desta doença, sendo por isso utilizadas como critérios de diagnóstico. Estas incluem a displasia de ossos longos e a displasia/aplasia da grande asa do esfenóide unilateral. No caso da displasia de ossos longos, presente em cerca de 1-4% das crianças, o osso mais frequentemente afetado é a tíbia com encurvamento do membro.^{2,15} A displasia esfenoidal, na maioria dos casos, está associada a um neurofibroma plexiforme.² As crianças com NF1 apresentam, ainda, um risco acrescido (20% em relação à população) de desenvolverem rabdomiossarcomas sendo que a maior parte surge na bexiga ou próstata.⁵

e) Outras manifestações

O atraso do desenvolvimento psico-motor ocorre frequentemente em crianças com NF1, verificando-se dificuldades na aprendizagem em cerca de 30-60%, défice de atenção, hiperatividade, capacidade de interação social reduzida e patologias do espectro do autismo.^{1,15}

O estigma da doença e das suas manifestações afetam a autoestima e confiança das crianças e adolescentes podendo levar a depressão e ansiedade.¹ Os pacientes

apresentam uma qualidade de vida inferior quando comparados com a população geral, existindo correlação entre a severidade da doença e qualidade de vida.³³

Para além dos GVO, dos NP e neurofibrossarcomas já referidos, inúmeras neoplasias podem surgir no contexto de NF1, nomeadamente gliomas do cerebelo e tronco cerebral, feocromocitomas e tumores hematológicos malignos.

É importante referir, ainda, que múltiplos órgãos e sistemas podem ser afetados como o sistema cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, endócrino e reprodutivo.

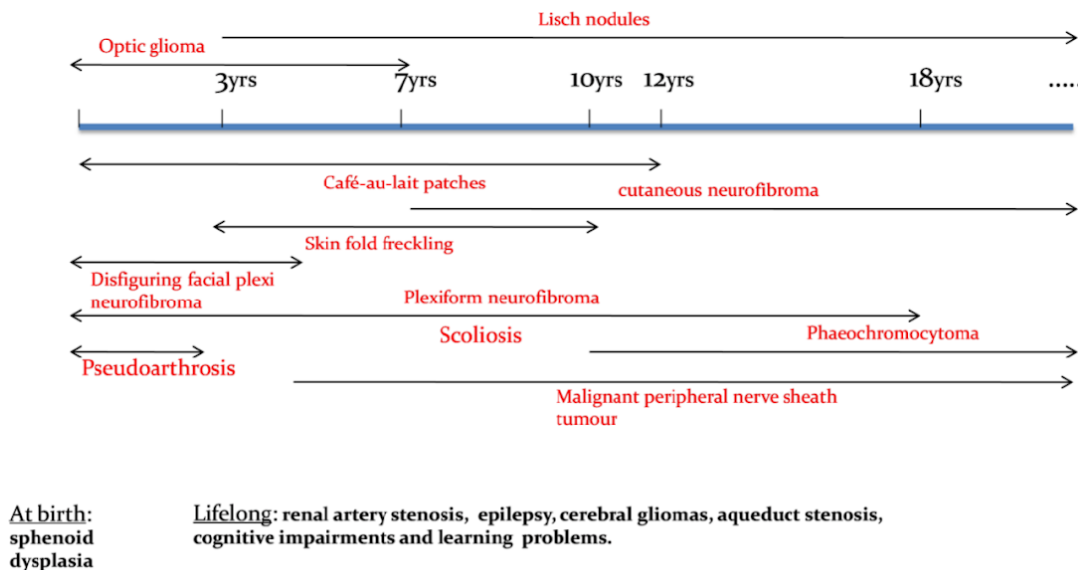


Figura 1: Evolução cronológica das manifestações da Neurofibromatose tipo 1. Retirado de BM, Parker APJ. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015; 0:1–10.¹

f) Diagnóstico diferencial Neurofibromatose tipo 1

Dada a multiplicidade de manifestações clínica da NF1, o seu diagnóstico diferencial é extenso incluindo patologias como:

Neurofibromatose segmentar: Forma de neurofibromatose circunscrita a uma região do corpo e pode cumprir os critérios de doença, mas de modo localizado.

Síndrome de Legius: Apresenta um padrão de múltiplas manchas café-com-leite sem outras características clínicas da NF1. Ocorre por mutação no gene SPRED1 não existindo, porém, risco aumentado para o desenvolvimento de tumores.

Síndrome de McCune-Albright: Causada pela mutação no gene GNAS, caracteriza-se pela presença de manchas café-com-leite de grandes dimensões com margens irregulares e displasia fibrosa dos ossos.²⁵

Síndrome de Leopard: Surge como consequência de mutações no gene PTPN11 (entre outros genes envolvidos na via de sinalização Ras) e caracteriza-se por múltiplas efélides assim como hipertelorismo, surdez e malformações cardíacas.¹⁵

Síndrome de deficiência constitucional da reparação dos erros de emparelhamento: Os critérios de NF1 podem ser cumpridos contudo, o defeito genético é no mecanismo de reparação do DNA (genes MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2). As neoplasias mais frequentemente associadas são o glioma de alto grau, pólipos e carcinoma colo-rectal e neoplasias hematológicas, principalmente leucemia linfocítica aguda e linfomas.²⁵

Síndrome de Noonan: Manifesta-se frequentemente por hipertelorismo, ptose bilateral, pavilhões auriculares com baixa implantação, pescoço de base alargada e estenose pulmonar. Cerca de 12% dos indivíduos com NF1 apresentam, concomitantemente síndrome de Noonan.¹⁵

Para estabelecer um diagnóstico definitivo de NF1 é essencial a realização de testes genéticos. Tendo em conta que a NF1 e a Síndrome de Legius são os mais frequentes das patologias acima descritas, a abordagem inicial deverá envolver o pedido da pesquisa de mutação nos genes NF1 e SPRED1.¹⁵

Vigilância oftalmológica dos Gliomas da Via Ótica

As recomendações do rastreio oftalmológico de crianças com NF1 são variáveis de acordo com a literatura, no entanto, é unânime que o principal objetivo é descartar a presença de manifestação associadas a GVO (ver tabela 1). No caso de crianças com NF1 sem diagnóstico prévio de GVO, realiza-se uma vigilância mais intensa até aos 8 anos de idade por ser o período de maior incidência do tumor e pelo risco de ambliopia associado.^{1,28,29,33,34,35} Nas crianças com GVO diagnosticado, tendo em conta que durante o primeiro ano após o diagnóstico ocorre geralmente a maior fase de crescimento tumoral, a avaliação oftalmológica deve ser realizada com maior frequência neste período. Como a AV em indivíduos com GVO estabiliza por norma aos 18 anos, a partir desta idade, a vigilância pode ser descontinuada, se clinicamente estável.²⁸ A frequência dos exames pode ser aumentada se se justificar clinicamente.³²

Previamente, a RM crânio-encefálica (CE) e das órbitas era utilizada como rastreio de GVO no entanto, dados os efeitos secundários associados e a benignidade da evolução dos GVO, atualmente não se encontra recomendada a realização deste exame para rastreio destes tumores. Apenas quando há suspeita clínica de GVO deve realizar-se

RM-CE e das órbitas com sequências de alta resolução para o nervo e quiasma ótico. Utilizam-se sequências em T1 com e sem contraste e em T2 sendo que, as sequências em T1 são as mais úteis para definir o envolvimento do tumor.²⁸

Tabela 3: Recomendações para vigilância de doentes com NF1 com ou sem GVO.

	Frequência
NF1 sem GVO	Av. Oft: - Anualmente, crianças com ≤ 8 anos - De 2/2 anos 8-18 anos
NF1 com GVO	Av. Oft: - 3/3meses no 1º ano - 6/6meses no 2º e 3º ano e com idade ≥ 8 anos - Anualmente, se clinicamente estável, até aos 18 anos
	RM: - 3/3meses no 1º ano - 6/6meses no 2º e 3º ano - Anualmente durante 3 a 5 anos - Posteriormente ponderar de acordo com evolução, até aos 18 anos

Abreviaturas: Av. Oft: avaliação oftalmológica; GVO: glioma via ótica; NF1: neurofibromatose tipo 1; RM: ressonância magnética

A observação oftalmológica preconiza a avaliação da AV, motilidade ocular, reflexos pupilares, avaliação de globos oculares, pálpebras, segmento anterior e fundo ocular (sob midríase) e ainda teste de visão cromática, perimetria estática computadorizada (PEC) e OCT.^{28,29,35}

Sendo a diminuição da AV o parâmetro mais importante para a suspeita diagnóstica de GVO e para a suspeita de progressão de GVO previamente diagnosticados, a medição da AV é de extrema importância. Deverá ser realizada preferencialmente sempre nas mesmas condições, inicialmente com cartões de Teller e logo que haja colaboração da parte da criança deverá avaliar-se com teste HOTV/Sheridan. Para crianças jovens colaborantes deverá ser utilizada a escala de Snellen.³⁵

A avaliação campimétrica deverá ser realizada por confrontação inicialmente e logo que a criança colabore com PEC de campo 24-2 estratégia standard.^{2,3}

A realização de OCT da mácula e do nervo ótico é essencial no acompanhamento dos doentes com NF1, principalmente com GVO.^{24,28} Os pacientes com NF1 e GVO, comparativamente com os pacientes sem glioma, apresentam uma redução da espessura tanto (i) da macular média (EM) como (ii) da camada de fibras nervosas (CFN), (iii) da camada de células ganglionares (CCG) e (iv) da camada de células plexiforme interna

(CPI). Sendo que não existe diferença da espessura destes 4 parâmetros quando se compara os doentes com NF1 sem GVO e pacientes controlo saudáveis da mesma idade e sexo.^{36,37,38} A importância da realização do OCT nestes pacientes, prende-se com o facto de vários estudos publicados nos últimos anos demonstrarem correlação entre a diminuição da AV e diminuição da espessura dos 4 parâmetros do OCT mencionados acima. Os estudos mais recentes advogam que alterações da espessura da CFN, CCG e CPI no OCT podem ser utilizados como marcadores de progressão tumoral e que poderão ser utilizados como critério para iniciar tratamento.^{36,37,38} Recentemente *Gu et al.* publicaram um estudo que demonstram que a medição da espessura da CCG e CPI apresentava uma excelente correlação com a AV em doentes com GVO e que existia uma maior correlação entre a progressão tumoral e a diminuição da espessura da CCG e CPI, comparativamente com a redução de espessura da CFN.³⁸

Tratamento dos Gliomas da Via Ótica associados à NF1

Indicações

Os GVO associados à NF1 são tumores que raramente malignizam, pelo que o principal objetivo do tratamento dos gliomas é reduzir o risco de perda de AV permanente. A decisão terapêutica é difícil pois não existem fatores preditores de quais os tumores que de facto irão continuar a progredir e quais os que responderão ao tratamento.²⁸ A decisão terapêutica deve ser individualizada tendo em conta a extensão do tumor, a função visual, efeitos secundários da terapêutica e co-morbilidades do doente.²⁹

Atualmente as duas indicações para iniciar tratamento mais utilizadas são: (i) diminuição da AV superior ou igual a 2 linhas na escala de Snellen e (ii) progressão tumoral radiográfica.^{28,29,32} Quando não é possível avaliar a AV, a avaliação da progressão imagiológica do tumor será a única indicação.²⁸

Tratamento

As decisões terapêuticas devem ser tomadas em equipa multidisciplinar com oncologia, oftalmologia, neuro-cirurgia e genética.³² O objetivo principal da intervenção terapêutica no GVO, como já foi referido, é diminuir o risco de disfunção visual permanente, sendo a quimioterapia (QT) a primeira linha terapêutica.^{28,29}

Em pacientes com NF1 e GVO tratados com QT, a maioria responde ao tratamento, estabilizando a progressão tumoral e verificou-se que num número significativo de

doentes, há um controlo prolongado e até permanente da visão.^{29,41} O regime preconizado combina carboplatina e vincristina.¹²

O tratamento com radioterapia (RT) atualmente já não está indicado. Apesar da sua eficácia terapêutica, os diversos efeitos secundários como indução de neoplasias secundárias, disfunção neuroendócrina, atrasos no desenvolvimento, retinopatia/neuropatia ótica e doença cerebrovascular contraindicam o seu uso.^{12,29}

Quanto à cirurgia, no passado a remoção cirúrgica consistia na primeira escolha terapêutica de forma a permitir a cura ou estabilidade prolongada.²⁹ Atualmente, pelos riscos de piorar a função visual dada a localização complexa destes tumores, a intervenção cirúrgica é apenas utilizada em circunstâncias como: tumores que causam compromisso visual significativo (amaurose) unilateral com envolvimento quiasmático e por isso possível afeção da visão no outro olho; proptose dolorosa com queratopatia de exposição e desfiguramento facial com amaurose homolateral.^{29,42} No caso de tumores de grandes dimensões pode ser necessário redução da massa tumoral pela possível compressão do 3º ventrículo e consequente hidrocefalia.^{12,41}

Vigilância oftalmológica dos Neurofibromas Plexiformes da Órbita e Peri-orbitários (NPO-PO)

Recomenda-se uma avaliação oftalmológica semestral durante o período crítico para o tratamento da ambliopia (<8 anos). Caso os NPO-PO apresentem um crescimento rapidamente progressivo, a frequência das consultas deverá ser aumentada de acordo com as complicações desenvolvidas. A partir dos 8 anos de idade, as observações oftalmológicas, caso não haja nenhuma complicação a seguir, deverão ser anuais até aos 18 anos. Todos os casos recém-diagnosticados de NPO-PO deverão realizar RM (com ou sem contraste) da órbita, face e seio cavernoso. Não existe nenhum estudo informativo sobre a frequência para a realização de RM. Em caso de progressão clínica está indicada a realização de nova RM. Casos de NPO com envolvimento intra-orbitário e/ou com infiltração do seio cavernoso deverão realizar RM a cada 2-6 meses até estabilidade clínica e imagiológica.^{32,43}

Tratamento dos Neurofibromas Plexiformes da Órbita

Indicações

Quanto às indicações para o tratamento, se não se verificar crescimento tumoral, a intervenção inicial deve ser direcionada para o alívio sintomático, se o tumor se

encontrar em crescimento com impacto na função visual, déficit funcional ou com desfiguramento funcional, passa a existir indicação cirúrgica.³²

Os principais objetivos da intervenção terapêutica consistem na melhoria da função visual e na correção de dismorfias faciais provocadas pelos NP.³²

Antes de iniciar tratamento deve considerar-se a idade do doente, a taxa de crescimento tumoral e a presença de GVO concomitante.³² Deve considerar-se a possibilidade de transformação maligna se a taxa de crescimento for muito elevada. No entanto, a maioria dos casos com transformação maligna em contexto de NF1, ocorrem em adultos com NP da cabeça e pescoço, sendo que a RT prévia na região orbitária constitui um fator de risco.³²

Tratamento

As decisões terapêuticas devem ser tomadas em equipa multidisciplinar com oncologia, oftalmologia e cirurgia plástica.³² A remoção cirúrgica é a terapêutica mais frequentemente utilizada.

A cirurgia deverá ser protelada, quando possível, para depois dos 10 anos de idade dado que em idades mais jovens a progressão dos NP é maior e há maior taxa de formação de novos NP após a excisão cirúrgica.³²

Se se verificar estabilidade do tumor, a intervenção inicial deve ser direcionada para alívio sintomático. Por outro lado, se existir crescimento tumoral com perda de função visual e/ou possível invasão de estruturas vizinhas como o seio cavernoso pode considerar-se a cirurgia para diminuir a massa tumoral ou a possibilidade de participar num ensaio clínico. Na idade adulta, uma abordagem cirúrgica mais definitiva deve ser considerada antes do tratamento médico já que na idade adulta os NP já estabilizaram. A longo prazo, é provável serem necessários múltiplos procedimentos para controlar a progressão tumoral.³²

Nos últimos anos, a quimioterapia dirigida (*target-therapy*) para o tratamento de NP tem vindo a demonstrar resultados muito benéficos. Nomeadamente o peg-interferão $\alpha 2$ que diminuiu a progressão e volume tumoral em 20% quando comparado com o placebo; o imatinib (inibidor de c-kit) que diminuiu o volume tumoral em 20-40% quando comparado com placebo; e o selumetinib (inibidor MEK) que demonstrou diminuição do volume tumoral em cerca de 20%. Intervenções precoces com fármacos dirigidos podem, no futuro impedir a progressão de NP pequenos e pouco desenvolvidos.³²

Prognóstico

O prognóstico de doentes com NF1 depende essencialmente das manifestações apresentadas e da sua severidade. A esperança média de vida de doentes com NF1 é, aproximadamente, 15 a 20 anos inferior à da população em geral.^{44,45} Verifica-se, também, que apesar da mortalidade aumentar com a idade, a mortalidade precoce (antes dos 40 anos) é também elevada.⁴⁴ Os pacientes com NF1 e NP apresentam uma maior taxa de mortalidade (3,2% vs 0,5% sem NP) pois estes tumores podem comprometer a via aérea e órgãos vitais implicando morbilidade severa e até morte. Apesar da transformação maligna de NP para neurofibrossarcomas em idade pediátrica ser muito baixa (1,92%), verifica-se que esta constitui a principal causa de morte em doentes com NF1 com idades compreendidas entre os 14 e os 21 anos. O choque hipovolémico decorrente de hemotórax e a insuficiência respiratória decorrente da compressão da via aérea consistem a 2ª e 3ª causa de morte mais frequente neste grupo etário. É importante ainda referir que os doentes com NP apresentam um risco superior de apresentarem outras neoplasias associadas à NF1 quando comparados com doentes com NF1 mas sem NP.⁴⁶

Na idade adulta, a principal causa de morte associada à NF1 são, também, as neoplasias principalmente do tecido conjuntivo, cérebro e outras localizações no sistema nervoso. Quanto aos neurofibrossarcomas, apesar da possibilidade de realização de terapêutica, o prognóstico é mau pela recorrência local e metastização, preferencial para o osso e pulmão.⁵

Quanto à morbilidade, a deformação causada pelos neurofibromas cutâneos tem um enorme impacto a nível psicológico e social sendo fonte de ansiedade e preocupação. Estes doentes podem beneficiar de apoio psicológico, principalmente em idades precoces (contexto escolar). Para além disso, é importante referir as dificuldades na aprendizagem e comprometimento do desenvolvimento, sendo que este último surge em cerca de 5% dos casos.³²

A deteção e intervenção precoce das complicações decorrentes pode melhorar a qualidade de vida e sobrevivência.

II- Caso clínico

E.R.C.J, sexo masculino, 15 anos, natural e residente em Lisboa. Com diagnóstico inaugural de NF1 com manchas café-com-leite e GVO à esquerda aos 5 anos de idade. Sem outros antecedentes pessoais, oftalmológicos ou familiares relevantes.

Em 2008, com 5 anos de idade, iniciou quadro progressivo de proptose do olho esquerdo (OE) e pais notaram comportamento visual anómalo, pelo que foi observado em consulta de oftalmologia e de Pediatria no Hospital da área de residência, onde por suspeita de NF1 e patologia do nervo ótico foi referenciado para o Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa. Por diagnóstico imagiológico de glioma do nervo ótico (GNO) esquerdo (intra-orbitário e intracraniano) associado a disfunção visual, iniciou protocolo de QT para gliomas de baixo grau com carboplatina e vincristina em Fevereiro de 2008. Foi então referenciado à consulta de Neuroftalmologia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria (HSM).

À observação oftalmológica inicial, apresentava AV sem correção (AVsc) no olho direito (OD) de 10/10 e no OE de 0,025. Apresentava proptose axial OE ligeira e uma massa de consistência mole, não aderente aos planos, localizada na pálpebra superior esquerda que condicionava ligeira redução da fenda palpebral homolateral, sem afetar o eixo pupilar. O exame de motilidade ocular não apresentava alterações (ver figura 2).



Figura 2: Fotografia demonstrando neurofibroma plexiforme da pálpebra superior esquerda e ligeira proptose do olho esquerdo.

Na biomicroscopia apresentava nódulos de Lisch ODE e queratite de exposição no OE. No exame de fundo ocular observou-se palidez temporal do disco ótico OE e não apresentava alterações no OD (Ver Figura 3A e 3B). Dada a idade precoce não foi possível realizar PEC ou teste de visão cromática. Concluiu-se então, a presença de disfunção visual do OE no contexto de neuropatia ótica compressiva por GNO esquerdo.

Foram agendadas vigilâncias de 3 em 3 meses para controlo oftalmológico de GVO.

Na observação oftalmológica a 9/09/2009, apresentava estabilidade da AV (OE com 0.05 com procura de campo) e da proptose do OE (3mm com exoftalmómetro de Herthel). Observava-se e defeito pupilar aferente relativo (DPAR) de OE. O exame de fundo ocular revelou agravamento da palidez temporal do DO do OE (ver figura 3C).

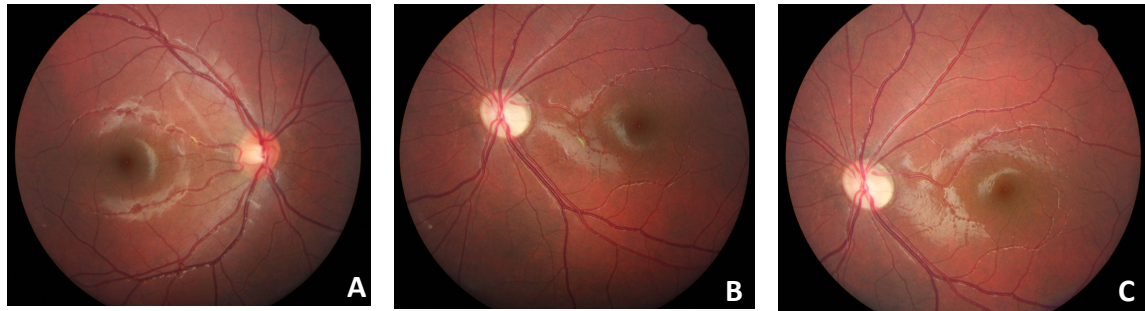


Figura 3: Evolução de retinografias disco ótico (DO). A – DO direito sem alterações; B - palidez do DO esquerdo (2008); C – DO pálido, mais marcado no setor temporal (2009).

A PEC (Humphrey 30-2, SITA-fast) apresentava fiabilidade reduzida, com OD sem alterações e OE com escotoma arciforme superior e inferior com envolvimento do 5º centrais dos quadrantes superiores. O teste da visão cromática revelou discromatopsia (verde/vermelho) do OE. Nos potenciais evocados visuais (PEV), verificou-se perturbação da condução da via ótica esquerda. Não foi possível aceder ao registo dos valores de PEV nem às imagens de OCT. Nesta consulta, os achados foram compatíveis com melhoria da disfunção visual do OE associada a neuropática ótica esquerda compressiva no contexto de GNO, comparativamente à consulta do ano anterior.

Dada a estabilidade clínica e imagiológica o tratamento QT terminou a 22/09/2009.

De 2010 a 2017 realizou consultas regulares semestralmente, onde foi observada melhoria progressiva da AVOE, diminuição da proptose OE e estabilidade das dimensões do NP da pálpebra superior do OE. Realizou-se controlo imagiológico anual, com RM CE e das órbitas verificando-se sempre estabilidade tumoral.

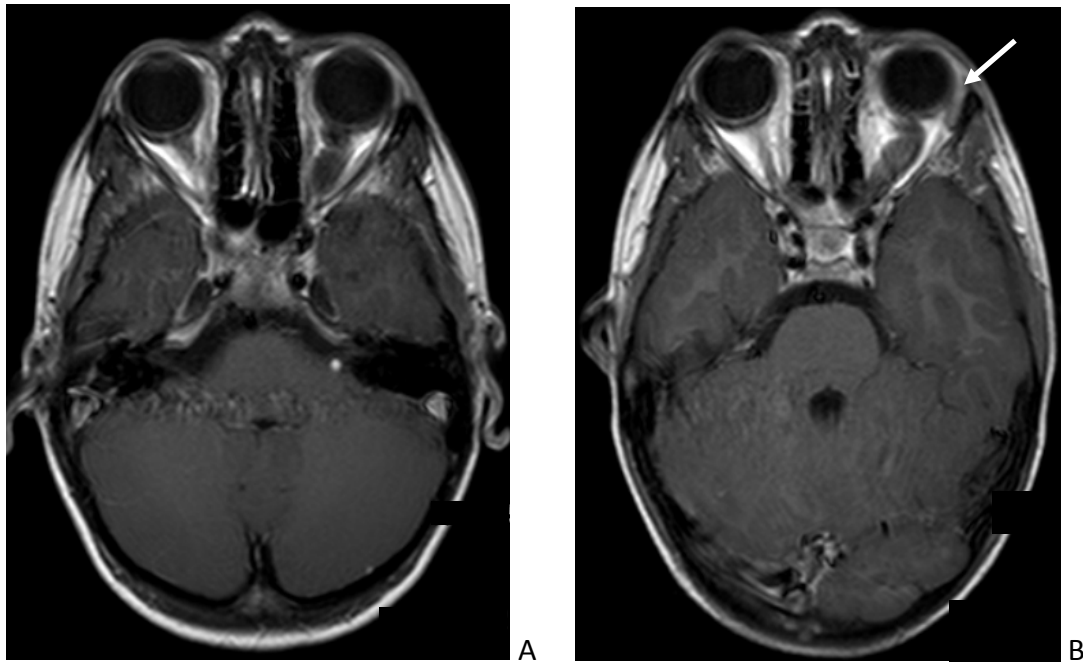


Figura 4: Evolução imagiológica de glioma do nervo ótico, com ressonância magnética crânio-encefálica e órbitas com gadolínio (GAD). Observa-se glioma do nervo ótico esquerdo com extensão intra-órbitária e extra-craniana. Notar estabilidade das dimensões do tumor de 2010 (A) a 2013 (B) em corte axial em ponderação T1. Na figura B é possível observar neurofibroma plexiforme adjacente ao globo na vertente externa (seta branca).

O controlo da espessura média (EM) da CFNpp nos OCT realizados nas consultas semestrais desde 2014 a 2018, revelaram relativa estabilidade da EM ODE, nomeadamente no OD de 79mc (2014) e 80mc (2018) e OE de 39mc (2014) e 37mc (2018). De notar que no OD se observou uma perda *borderline* da espessura da CFN no setor temporal em OD, apesar de na fundoscopia não ser visível palidez temporal do DO. No OE a perda da CFN era generalizada a todos os setores. (Ver figura 5)

Em 2014, quando realizou o primeiro OCT, foi possível observar nas imagens *infrared* a presença de múltiplas hamartomas coróides ao redor do disco ótico (figura 6B). Durante um seguimento de 2014 a 2018, verificou-se um aumento do número de hamartomas.

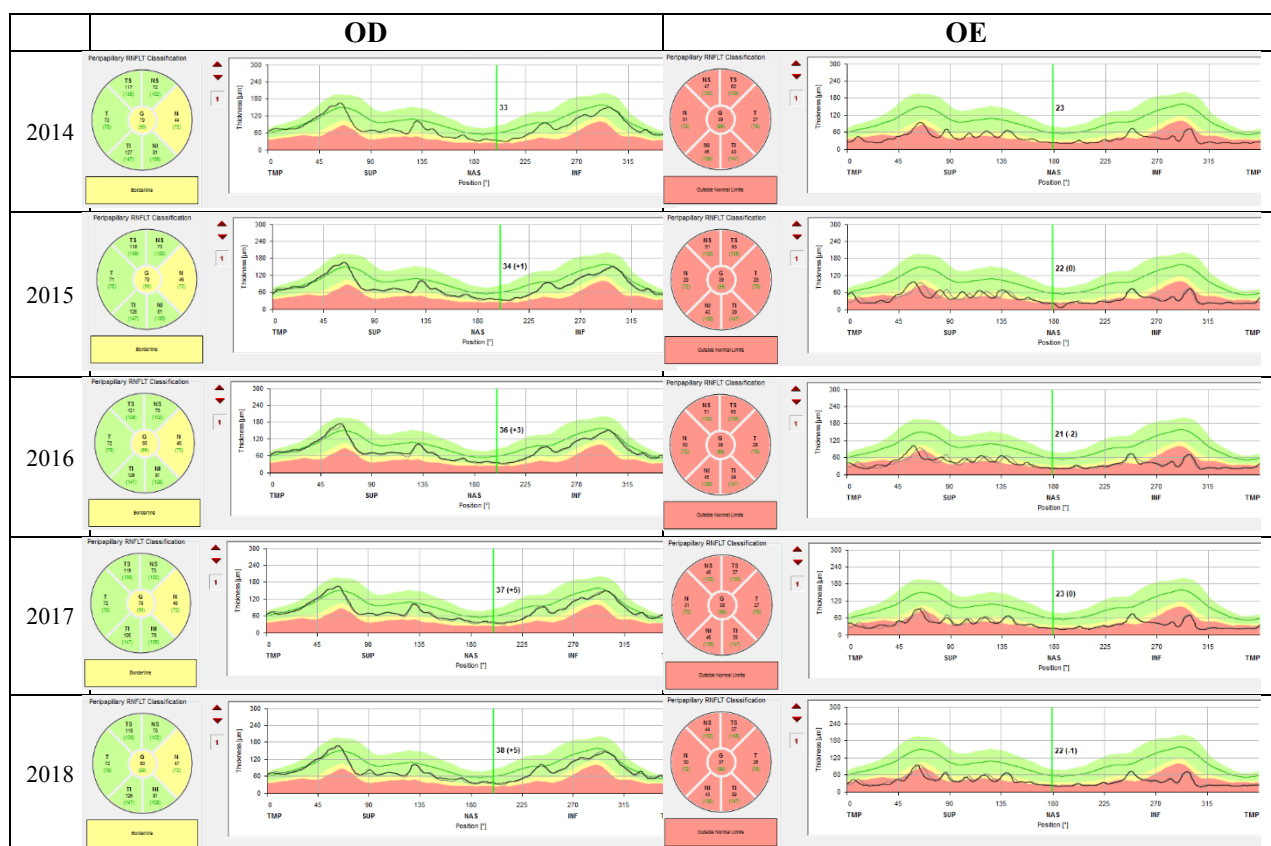


Figura 5: Controle por tomografia de coerência ótica da espessura da camada de fibras nervosas peri-papilar desde 2014 a 2018.

Na última observação em Março de 2018, com 15 anos, apresentava AVODsc 10/10, AVOEsc 2/10 e DPAR OE. Verificou-se estabilidade da proptose axial e NP da pálpebra superior. Na biomicroscopia apresentava múltiplos nódulos de Lisch ODE (figura 6A). O exame de fundo ocular do OD mantinha-se sem alterações e o OE apresentava atrofia ótica de predomínio temporal. Na PEC apresentava escotoma arciforme temporal, nasal superior e ceco-central em OE. No OCT do OD manteve-se uma ligeira redução da espessura da CFNpp no sector nasal com EM de 80mc enquanto que no OE manteve-se uma redução muito marcada, com EM de 37mc.

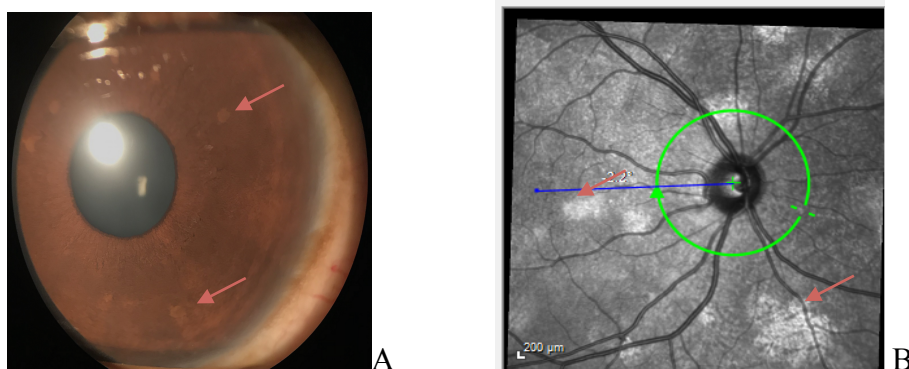


Figura 6: Hamartomas associados à neurofibromatose tipo 1. A – Fotografia de segmento anterior revelando múltiplos hamartomas da íris, os nódulos de Lisch (seta); B – Imagem *infrared* revelando múltiplos hamartomas coróideus ao redor do disco ótico (seta).

III- Discussão

A neurofibromatose tipo 1 é uma doença multi-sistêmica com frequente envolvimento ocular cujas manifestações mais frequentes são os nódulos de Lisch, gliomas do nervo ótico e neurofibromas plexiformes, estando estes incluídos nos critérios de diagnósticos da patologia.^{7,8} Neste trabalho, realizou-se uma revisão teórica sobre esta patologia com principal enfoque nas manifestações oftalmológicas. No caso clínico descrito, verificou-se a presença de múltiplas alterações oftalmológicas associadas à NF1 nomeadamente NP da pálpebra, nódulos de Lisch, glioma do nervo ótico e hamartomas coróideus.

Os nódulos Lisch estavam presentes ao diagnóstico, com 5 anos de idade e verificou-se aumento do número ao longo dos anos. Os hamartomas coróideus surgem a partir dos 2 anos de idade e têm um elevado valor diagnóstico, pois são exclusivos da NF1.⁷

Estes ocorrem em cerca de 80% dos doentes com NF1 e dada a sua prevalência, nos últimos anos tem-se debatido se poderão ser considerados como critério diagnóstico. De um modo geral, são pouco visíveis na avaliação fundoscópica, sendo o melhor exame para a sua visualização as fotografias com *infrared*.⁵⁰ No caso clínico apresentado, estes nódulos foram detetados apenas após a realização de OCT, onde se observaram múltiplos nódulos ao redor do disco ótico, sendo que estes não eram visíveis no exame de fundo ocular nem nas retinografias.

O glioma da via ótica é o tumor do SNC mais frequente no contexto de NF1 surgindo em cerca de 15-20% dos indivíduos até aos 7 anos de idade com um pico de surgimento entre os 3-5 anos, sendo que cerca de 40-50% são assintomáticos.^{7,28,29} No caso apresentado, o glioma do nervo ótico esquerdo foi diagnosticado com 5 anos de idade após o surgimento de quadro progressivo de proptose e baixa da AV homolateral. Quando os GVO são sintomáticos, as manifestações clínicas dependem da localização do tumor na via ótica, sendo a diminuição da AV não só o sintoma mais frequente de apresentação como o que se encontra também associado à progressão do GVO,^{7,12} o que se verificou no caso apresentado. Quando um doente com NF1 apresenta diminuição da AV deve ser realizada RM-CE e órbitas com urgência, para diagnóstico e avaliação de progressão clínica de GVO.¹² No caso clínico descrito, o glioma afetava o nervo ótico esquerdo intra-orbitário e extra-craniano. No OE verificou-se, assim, uma disfunção visual marcada no contexto da neuropatia ótica compressiva causada pelo glioma do nervo ótico. A disfunção visual incluía não só grande diminuição da AV (0.025 na escala Snellen), como também a presença de DPAR, defeito campimétrico, discromatopsia e alteração dos PEV. Adicionalmente a nível estrutural observava-se

proptose do OE, palidez temporal do disco ótico e diminuição generalizada da CFNpp no OCT. As alterações nos campos visuais, assim como a discromatopsia são sintomas frequentes decorrentes do GVO.^{12,47}

Quando o tumor está localizado no nervo ótico, tipicamente, apresenta-se com diminuição da AV lentamente progressiva, indolor, DPAR, escotoma ceco-central, discromatopsia e edema ou atrofia do disco ótico, sendo que outras alterações como proptose, nistagmo ou estrabismo podem também surgir.⁷ Os defeitos do campo visual e a discromatopsia frequentemente acompanham as queixas de diminuição da AV, no entanto, raramente são sintomas isolados.¹² A proptose é um sintoma associado a gliomas pré-quiasmáticos e é mais frequente em crianças com gliomas em idades mais jovens o que se verificou no caso clínico apresentado.¹

Os GVO associadas à NF1 apresentam um comportamento clínico mais indolente, muitos são assintomáticos existindo uma enorme variabilidade no padrão de crescimento entre indivíduos, no entanto, num mesmo indivíduo, a taxa de crescimento permanece relativamente constante ao longo do tempo. Enquanto assintomáticos, pela sua natureza indolente, a principal atitude é a vigilância.^{28,29}

Após o diagnóstico confirmado por RM-CE e das órbitas, realizado no caso clínico, as crianças devem ser avaliadas a cada 3 meses no primeiro ano passando depois a ser 6 em 6 meses, o que foi realizado no caso clínico apresentado.²⁸

A ressonância magnética é considerada o exame *gold-standard* para o diagnóstico do GVO e NP. A frequência da sua realização deverá ser ajustada de acordo com a necessidade de monitorização destes tumores.^{29,32} No caso do GVO, as imagens em ponderação T1 permitem delinear o tamanho, contorno e tortuosidade do glioma que surge iso ou hipointenso.^{29,41} As lesões são, normalmente, hiperintensas em T2 sendo que mais do que 50% são realçadas pelo contraste.⁴¹

Para além da RM, existem outras ferramentas com utilidade diagnóstica e na monitorização do GVO que avaliam a integridade do aparelho visual e fornecem medições objetivas da função visual.²⁸ No caso clínico apresentado foram utilizados: visão cromática, PEC, PEV, OCT e PEV.

Os PEV medem a atividade cortical como resposta a estímulos visuais. Uma diminuição da amplitude pode indicar lesão da via óptica. Tem alta sensibilidade (90-100%) mas especificidade moderada (60-69%) para a deteção de disfunção visual associada aos GVO.²⁸ Os PEV permitem também monitorizar a resposta à terapêutica.²⁸ No entanto, atualmente, não existe evidência suficiente para serem recomendados como método

único de avaliação em doentes com GVO.^{32,43} Na análise dos PEV no caso clínico verificou-se, inicialmente, uma perturbação da condução da via óptica esquerda, em Fevereiro de 2009. Após realização do tratamento com QT, verificou-se uma melhoria da perturbação da condução identificada nos PEV.

O OCT é numa técnica não invasiva, de alta resolução utilizada em doentes com NF1 para avaliar alterações estruturais secundárias à lesão da via ótica.^{28,35} Os principais parâmetros a avaliar na monitorização de GVO são a espessura da CFN, a CCG e a CPI. Apesar de não existirem bases normativas com valores de referência para crianças, considera-se que quando a EM da CFNpp é superior a 80mc a lesão estrutural do nervo ótico é pouco provável, considerando-se que este método apresenta uma sensibilidade de 70% e especificidade de 100% para a deteção de lesão estrutural associada a GVO.²⁸ Pode ser útil para o diagnóstico e monitorização de GVO, já que uma diminuição de 10-15% na espessura da CFNpp em relação ao valor inicial é considerado clinicamente significativo e associado a progressão.³⁵ Quanto ao caso clínico apresentado, verificou-se inicialmente uma redução (de 50%) da camada de fibras nervosas peri-papilares no OE (OD-78mc e OE-36mc). É importante referir que se deve, idealmente, realizar OCT antes de existirem manifestações clínicas para comparações futuras²⁵ no entanto, dada a má colaboração do doente, tal não foi possível no caso clínico descrito. Em 2014, oito anos após o diagnóstico inicial do GVO, foi detetada diminuição *borderline* da espessura da CFNpp no OD, esta diminuição poderá dever-se ao acometimento do quiasma pelo glioma, apesar de tal não estar descrito na RM. No entanto, esta alteração não apresentava significado clínico pois no exame oftalmológico do OD não foram detetadas alterações da função visual.

Em relação ao GVO não existe consenso relativamente às indicações para iniciar terapêutica, sendo que os critérios mais utilizados são a perda de AV e progressão tumoral radiográfica, pelo que foram as indicações utilizadas no caso descrito.²⁸ No caso clínico descrito, a instituição de terapêutica ocorreu no primeiro ano após o diagnóstico, como na maioria dos casos. O protocolo de QT utilizado consistia em carboplatina e vincristina, o mais frequente para gliomas de baixo grau.²⁸

Na maior parte dos casos, os GVO respondem à QT estabilizando a progressão tumoral e alterações visuais, podendo esta até providenciar controlo prolongado e permanente da lesão.⁴¹ No caso apresentado apesar de não se ter verificado resposta terapêutica com redução do tumor, verificou-se estabilidade das dimensões do tumor e durante o tratamento a disfunção visual manteve-se estável também. Nos controlos após terminar

a QT, verificou-se uma melhoria da AV (e dos PEV), no entanto os restantes achados do exame objectivo (DPAR, alteração PEC, discromatopsia, diminuição da espessura CFNpp) mantiveram-se idênticos. Tal poderá ter ocorrido, por uma melhoria da colaboração do doente na avaliação da AV e na realização dos PEV, mas também poderá ter ocorrido por uma melhoria da AV pós o tratamento que também está descrita na literatura, apesar de não ser frequente.²⁸

Após a realização do tratamento com quimioterapia, de acordo com as recomendações, as avaliações oftalmológicas e imagiológicas foram progressivamente se tornando mais espaçadas, dado o menor risco de progressão dos GVO a partir dos 7 anos de idade.²⁸ É importante referir que em crianças muito novas, como no caso clínico apresentado, a avaliação fidedigna e reprodutível é difícil, pela falta de cooperação e défices associadas à NF1, pelo que a progressão tumoral foi essencialmente realizada pelo controlo com RM crânio-encefálica e das órbitas com gadolínio.⁴⁰

Quanto aos neurofibromas plexiformes, estes são característicos da NF1 e surgem em 10% dos doentes.^{32,49} Normalmente são identificados até aos 5 anos de idade, o que se verificou no caso apresentado.³² Tal como no caso clínico, os NP quando afetam apenas a pálpebra tipicamente condicionam uma ptose ligeira, sem afeção do eixo visual e alteram o contorno palpebral tipicamente em forma de S. Os NP que afetam apenas a pálpebra raramente causam complicações como perda de visão ou glaucoma^{8,32}, pelo que consideramos que a baixa da AV no doente apresentado se devia exclusivamente a neuropatia ótica causada pelo glioma do nervo ótico. A invasão das estruturas adjacentes com progressão para a região orbitária e peri-orbitária é altamente improvável. Tal como se pôde verificar na evolução clínica do caso apresentado, em que o NP da pálpebra se manteve estável durante os 10 anos de acompanhamento.

A RM é o exame *gold-standard* para detetar e monitorizar a progressão de NP. Esta permite avaliar a extensão e envolvimento do tumor que surge hipointenso em T1 e hiperintenso em T2 podendo ou não apresentar uma hipointensidade central.³⁹ Não existem, contudo, critérios para a diferenciação entre benigno e maligno e para a realização ou não de biópsia. No caso dos NP em contexto de NF1 não se preconiza a realização de biópsia. Os critérios sugestivos de malignidade são: aumento súbito de tamanho, bordos irregulares, lobulação, heterogeneidade intra-tumoral.⁴⁹

Neste caso clínico ao longo dos controlos radiológicos realizados, verificou-se sempre estabilidade do tumor. Clinicamente não condicionava afeção visual, nomeadamente não induziu astigmatismo, não ocluiu o eixo visual e também não causava

desfiguramento facial marcado. Neste contexto optou-se pela vigilância do tumor, dado que, não apresentava critérios para a realização de tratamento.³²

No caso clínico apresentado, o glioma está limitado ao nervo ótico, pelo que apresenta melhor prognóstico, pois os tumores circunscritos ao nervo ótico são menos agressivos que os que envolvem o quiasma, fitas e radiações ópticas.²⁸

O maior risco associado aos NP é a malignização para neurofibrossarcomas que constitui fonte de mortalidade significativa em indivíduos com NF1 no entanto, os NP da pálpebra não estão associados a progressão maligna, sendo lesões cujas características clínicas permanecem estáveis ao longo dos anos, apresentando por isso um bom prognóstico..⁴⁶

De modo geral, o prognóstico visual do doente é favorável, pois de acordo ambos os tumores, o glioma e o neurofibroma plexiforme, têm tendência a permanecer estáveis. Relativamente ao prognóstico futuro do doente, dependerá das complicações associadas à NF1 que venha desenvolver, sendo reconhecido que estes doentes apresentam uma esperança média de vida 15-20 anos inferior à população geral.^{44,45}

IV- Agradecimentos

Ao Professor Doutor Carlos Marques Neves, por ter autorizado a realização deste trabalho na Clínica Universitária de Oftalmologia

À Dra. Filipa Teixeira por todo o empenho, preocupação, confiança, ajuda e dedicação que sempre me transmitiu ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus, família e amigos, pelo apoio e preocupação constante não só nesta fase como ao longo de todo o curso. A si, Pai, por ser o meu maior apoio, sempre, por me conhecer melhor que eu própria e por me transmitir os valores mais essenciais e importantes para o meu percurso. A si, Mãe, por todas as semanas de exames que passamos juntas e pelo sorriso e pensamento positivo contagiante que sempre me ajudou a superá-las. Sem ambos, sei que não conseguiria.

Aos quatro avós pelo carinho e aplauso a cada conquista. À Avó Teresa, a minha primeira professora e a quem nunca conseguirei agradecer o suficiente por todos os ensinamentos e conselhos e pelo carinho e proximidade que tanto nos caracteriza.

Aos amigos do coração pela presença, paciência e amizade constante. Ao amigo mais recente por toda a ternura, preocupação e força permanentes.

Ao Ruca, meu mais fiel e genuíno amigo (de quatro patas).

V- Bibliografia

1. Dunning-Davies BM, Parker APJ. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child Educ Pr Ed*. 2015.
2. Dulac O, Lasseonde M, Sarnat H. Neurofibromatosis. In: *Pediatric Neurology*. Edinburgh: Elsevier Inc; 2013.
3. Cantor G, Louis B, Rapuano C. *2016-2017 Basic and Clinical Science Course (Bcsc): Neuro-Ophthalmology Section 5*; 2016.
4. Theos A and Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med*. 2006;(144):842-849.
5. Walsh, M and Kresak J. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2):98-104.
6. Gabhane SK, Mrunmayi NK and Bobhate SK. SEGMENTAL NEUROFIBROMATOSIS: A REPORT OF 3 CASES. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):105-108.
7. Kinori M, Hodgson N and Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol*. 2017:1-16.
8. Abdolrahimzadeh S, Plateroti A, Recupero S and Lambiase A. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. *J Ophthalmol*. 2016:1-15.
9. Boyd K, Korf B and Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009;6(1):1-14.
10. Savar A, Cestari DM. Neurofibromatosis type I: Genetics and clinical manifestations. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):45-51.
11. Easton DF, Ponder MA, Huson SM PB. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet*. 1993;53(2):305-313.
12. Brossier NM, Gutmann DH. Improving outcomes for neurofibromatosis 1-associated brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(4):415-423.
13. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science (80-)*. 1990;249:181-186.
14. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990;62(1):193-201.

15. Jett K and Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med*. 2009;12(1):1-11.
16. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagnostics*. 2011;13(2):113-122.
17. Gandhi NG. Treatment of neuro-ophthalmic and orbitofacial manifestations of neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(5):506-511.
18. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet*. 1995;11:90-92.
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. *Bethesda, Md, USA, July 13-15, 1987 Neurofibromatosis*. 1988;1(3):172-178.
20. Crowe FW Schull WJ. Diagnostic importance of cafe-au-lait spot in neurofibromatosis. *AMA Arch Intern Med*. 1953;91(6):758-766.
21. Crowe FW. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann Intern Med*. 1964;61:1142-1143.
22. Beauchamp GR. Neurofibromatosis type in children. *Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:445-472.
23. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with Neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2006.
24. Cassiman C, Legius E, Spileers W and Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr*. 2013;172(10):1327-1333.
25. Evans D, Salvador H, Chang V, Erez A et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. 2017;23(12):46-53.
26. Louprasong AL, Mercado KJ. Ocular Signs of Neurofibromatosis. *Rev Optom*. 2015.
27. Vagge A, Camicione P, Capris C et al. Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1 detected by near-infrared reflectance imaging in paediatric population. 2015:667-671.
28. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J neuro-ophthalmology*. 2017;37:S23-S32.

29. Rasool N, Odel JG, Kazim M. Optic pathway glioma of childhood. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(3):289-295.
30. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol*. 2012;14(6):790-797.
31. Weinreb RN, Grajewski AL, Papadopoulos M, J Grigg J. *Childhood Glaucoma the 9th Consensus Report of the World Glaucoma Association*. Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications; 2013.
32. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Dombi E et al. Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis type 1: Multi-disciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology*. 2017;124(1):123-132.
33. Hersh JH. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics*. 2008;121(3):633-642.
34. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *J Med Genet*. 2007;44(2):81-88.
35. Banc A, Stan, C and Florian I .Optical coherence tomography as a marker of vision in children with optic pathway gliomas. *Child's Nerv Syst*. 2017;34(1):51-60.
36. Hepokur M, Sarici AM. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell layer-inner plexiform layer thickness in patients with optic pathway gliomas. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(9):1757-1765.
37. Chang L, El-Dairi MA, Frempong TA, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type-1 subjects with optic pathway gliomas. *J AAPOS*. 2010;14(6):511-517.
38. Gu S, Glaug N, Cnaan A, Packer RJ, Avery RA. Ganglion cell layer-inner plexiform layer thickness and vision loss in young children with optic pathway gliomas. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1402-1408.
39. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Funsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*. 2006: Mar;48 (3): 160-5.
40. McCarville MB. What MRI can tell us about neurogenic tumors and rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol*. 2016;46(6):881-890.

41. Fried I, Tabori U, Tihan T, Reginald A, Bouffet E. Optic pathway gliomas: a review. *CNS Oncol.* 2013;2(2):143-159.
42. Walker DA, Liu J, Kieran M, Jabado N et al. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood. *Neuro Oncol.* 2013;15(4):462-468.
43. Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G and Gutmann DH. Clinic-Based Study of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;92:132-135.
44. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: A study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J od Rare Dis.* 2011;6(11).
45. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical Risk Factors for Mortality in Patients With Neurofibromatosis 1. *Arch Dermatol.* 2003;139(2).
46. Prada CE, Rangwala FA, Martin L J, Lovell A et al. Pediatric Plexiform Neurofibromas: Impact on Morbidity and Mortality in Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr.* 2012;160(3).
47. Kocova M, Kochova E and Sukarova-Angelovska E. Optic glioma and precocious puberty in a girl with neurofibromatosis type 1 carrying an R681X mutation of NF1: case report and review of the literature. *BMC Endocr Disord.* 2015;15(1).
48. King A, Listernick R, Charrow J et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet.* 2003;122(2):95-99.
49. Salamon J, Mautner VF, Adam G, Derlin T. Multinodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1- associated Nerve Sheath Tumors. *Fortschr Rontgenstr.* 2015; 187: 1084-1092.
50. Kumar V, Singh S. Multimodal imaging of choroidal nodules in neurofibromatosis type-1. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66: 856-8.

VI-Anexo

Grau	Astroцитomas
I	Astroцитoma Pilocítico
II	Astroцитoma Difuso
III	Astroцитoma Anaplástica
IV	Glioblastoma

Tabela 1 : Classificação de gliomas (WHO)